

Динамика уровня интерлейкина-31 и 33, кортизола и филаггрина в сыворотке крови у беременных женщин с атопическим дерматитом на фоне лечения комбинацией эмолента и топического противозудного средства

Е.А. Орлова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>, lisaorl@yandex.ru

Ю.А. Кандрашкина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5537-5729>, novikova10l@mail.ru

О.А. Левашова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8440-6598>, olga.lewashova@yandex.ru

Е.М. Костина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1797-8040>, elmihkostina@yandex.ru

А.Ф. Штах², <https://orcid.org/0000-0003-1405-8636>, alexstach@mail.ru

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8А

² Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40

Резюме

Введение. Широкая распространенность атопического дерматита и снижение качества жизни обуславливают актуальность проблемы и требуют поиска новых методов лечения. При атопическом дерматите отмечена чрезмерная экспрессия интерлейкина-31 и 33 в кератиноцитах. У пациентов с атопическим дерматитом отмечается повышение уровня кортизола и филаггрина в сыворотке крови. В последние годы активно ведутся разработки лекарственных средств, направленных в основном на иммунную составляющую патогенеза атопического дерматита. Однако клинические испытания данных препаратов не проводятся на беременных женщинах. Для терапии атопического дерматита при беременности нами предложена схема наружной терапии, включающая топическое увлажняющее средство Липобейз крем и топическое противозудное средство Неотанин крем.

Цель. Оценить уровни интерлейкина-31 и 33, кортизола и филаггрина в сыворотке крови до и после лечения атопического дерматита комбинацией эмолента и топического противозудного средства.

Материалы и методы. В обследование включены 76 беременных женщин в период обострения атопического дерматита. Уровни интерлейкина-31 и 33, кортизола и филаггрина определялись в сыворотке крови при первом визите и спустя 4 нед. применения предложенной комбинации эмолента и топического противозудного средства методом иммуноферментного анализа.

Результаты. На фоне предложенной терапии отмечено статистически значимое снижение концентрации интерлейкина-31 с 28,98 до 2,08 пг/мл, филаггрина – с 9,72 до 5,26 нг/мл, кортизола – с 629,80 до 472,25 пг/мл ($p = 0,001$). Статистически значимых колебаний уровня интерлейкина-33 отмечено не было ($p = 0,124$).

Заключение. Комплекс наружной терапии с применением эмолента и топического противозудного средства снижает продукцию интерлейкина-31, кортизола и филаггрина в сыворотке крови, однако содержание интерлейкина-33 значимо не изменяется.

Ключевые слова: атопический дерматит, интерлейкин-31, интерлейкин-33, кортизол, филаггрин, эмомент, топическое противозудное средство

Для цитирования: Орлова ЕА, Кандрашкина ЮА, Левашова ОА, Костина ЕМ, Штах АФ. Динамика уровня интерлейкина-31 и 33, кортизола и филаггрина в сыворотке крови у беременных женщин с атопическим дерматитом на фоне лечения комбинацией эмолента и топического противозудного средства. *Медицинский совет.* 2024;18(14):118–123. <https://doi.org/10.21518/ms2024-350>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dynamics of the level of interleukin 31 and 33, cortisol and filaggrin in the blood serum of pregnant women with atopic dermatitis during treatment with a combination of an emollient and a topical antipruritic agent

Ekaterina A. Orlova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>, lisaorl@yandex.ru

Yulia A. Kandrashkina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5537-5729>, novikova10l@mail.ru

Olga A. Levashova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8440-6598>, olga.lewashova@yandex.ru

Elena M. Kostina¹, <https://orcid.org/0000-0003-1797-8040>, elmihkostina@yandex.ru

Aleksandr F. Shtakh², <https://orcid.org/0000-0003-1405-8636>, alexstach@mail.ru

¹ Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8A, Stasov St., Penza, 440060, Russia

² Penza State University; 40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia

Abstract

Introduction. The widespread prevalence of atopic dermatitis and decreased quality of life make the problem urgent and require the search for new treatment methods. In atopic dermatitis, excessive expression of interleukins 31 and 33 in keratinocytes is noted. In patients with atopic dermatitis, there is an increase in serum cortisol and filaggrin levels. In recent years, active development of drugs has been carried out, aimed mainly at the immune component of the pathogenesis of atopic dermatitis. However, clinical trials of these drugs are not conducted on pregnant women. For the treatment of atopic dermatitis during pregnancy, we have proposed a regimen of external therapy, including a topical moisturizer and a topical antipruritic agent.

Aim. To evaluate the levels of interleukins 31, 33, cortisol and filaggrin in blood serum before and after treatment of atopic dermatitis with a combination of emollient and topical antipruritic agent.

Materials and methods. The examination included 76 pregnant women during an exacerbation of atopic dermatitis. The levels of interleukins 31, 33, cortisol and filaggrin were determined in the blood serum at the first visit and after 4 weeks of using the proposed combination of emollient and topical antipruritic agent using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. Against the background of the proposed therapy, a statistically significant decrease in the concentration of interleukins 31 was noted from 28.98 to 2.08 pg/ml, filaggrin from 9.72 to 5.26 ng/ml, cortisol from 629.80 to 472.25 pg/ml ($p = 0,001$). There were no statistically significant fluctuations in interleukins 33 levels ($p = 0,124$).

Conclusion. The combination of external therapy with the use of an emollient and a topical antipruritic agent reduces the production of interleukins 31, cortisol and filaggrin in the blood serum, but the content of interleukins 33 does not change significantly.

Keywords: atopic dermatitis, interleukin 31, interleukin 33, cortisol, filaggrin, emollient, topical antipruritic

For citation: Orlova EA, Kandrashkina YuA, Levashova OA, Kostina EM, Shtakh AF. Dynamics of the level of interleukin 31 and 33, cortisol and filaggrin in the blood serum of pregnant women with atopic dermatitis during treatment with a combination of an emollient and a topical antipruritic agent. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):118–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-350>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое воспалительное заболевание, распространенность которого составляет 10–20% в мировой популяции [1, 2]. У пациентов с АтД значительно снижено качество жизни, что в первую очередь обусловлено наличием кожного зуда. В последние годы активно изучаются цитокины, принимающие участие в механизмах развития зуда, такие как интерлейкин (ИЛ) 31 и 33 [3, 4]. Чрезмерная экспрессия ИЛ-31 связана со стимулированием роста сенсорных нейронов, что обеспечивает повышенную чувствительность к минимальным стимулам, вызывающим зуд [2]. Рецепторы ИЛ-31 располагаются на поверхности кератиноцитов, эозинофилов и нейронов малого диаметра. Экспрессия ИЛ-31, независимая от тучных клеток и лимфоцитов, вызывает клинические и гистологические признаки, соответствующие АтД [2]. В коже ИЛ-31 связан с глубокой репрессией белка филагрина, который имеет решающее значение для дифференцировки кератиноцитов и поддержания кожного барьера [5].

ИЛ-33 является воспалительным цитокином, чрезмерная экспрессия которого при АтД происходит в кератиноцитах [6, 7]. Он стимулирует различные клетки, в том числе и врожденные лимфоидные клетки группы 2, что приводит к производству цитокинов 2-го типа [8]. ИЛ-33 индуцирует выработку ИЛ-31, способствуя началу развития кожного зуда и последующего расчесывания. Механическое воздействие на кожу в виде расчесывания способствует усилению высвобождения ИЛ-33 в кератиноцитах. Таким образом, формируется замкнутый круг «зуд – расчесы – зуд». К другим эффектам ИЛ-33 можно отнести подавление выработки защитных белков кожи, таких как филаггрин и клаудин-1, что впоследствии приводит к нарушению барьерной функции кожи или ухудшению уже имеющейся дисфункции кожного барьера [9].

Пациенты с АтД обычно испытывают психологический стресс и нарушения психосоциального функционирования [10]. Известно, что в ответ на стресс вырабатываются различные нейроэндокринные медиаторы, в том числе адренокортикотропин, β -эндорфин, катехоламины и кортизол [11]. Увеличение уровня эндогенных глюкокортикоидов может нарушить барьерную функцию кожи, делая ее уязвимой для развития воспалительного заболевания, таких как АтД [12]. Кортизол рассматривается как один из доступных биомаркеров стресса. Согласно результатам исследований, у пациентов с АтД отмечаются высокие уровни кортизола в слюне [13]. По нашим данным, обострение АтД у беременных и небеременных женщин сопровождается повышением концентрации кортизола в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, что подчеркивает важность данного гормона в патогенезе АтД [14].

Важное значение в развитии АтД имеет дисфункция кожного барьера, которая, как правило, сопровождается дефектами выработки защитных белков кожи. Одним из таких белков является филаггрин [15]. Большую роль при АтД играет наличие мутаций гена филаггина, связанных с потерей его функции [16]. Однако не только мутации, но и особенности метаболизма белка оказывают влияние на функционирование кожного барьера.

Филаггрин образуется в результате процессов протеолиза и дефосфорилирования белка-предшественника – профилаггина. Однако при нарушении процессов распада филаггина его мономеры накапливаются в больших количествах в кератиноцитах, что губительно для данных клеток. В качестве защиты от цитотоксического эффекта существуют внеклеточные везикулы, которые способны выводить филаггрин из клетки во внеклеточную среду, в том числе в кровотоки, тем самым поддерживая безопасный внутриклеточный уровень филаггина [17]. Известно, что у пациентов с АтД отмечаются высокие уровни данного белка в сыворотке крови [18].

Наиболее уязвимыми в плане лечения АтД являются беременные женщины. Новые терапевтические средства, нацеленные на ось «ИЛ-31 – ИЛ-33», находятся в стадии разработки или клинических испытаний [19]. Однако при беременности исследование большинства таких препаратов запрещены. Применение системной терапии, а также топических глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина нежелательно при беременности. На наш взгляд, улучшение наружной терапии АтД может быть перспективным в отношении лечения обострения у беременных женщин.

Основу базисной терапии составляют эмоленты. Они обеспечивают восстановление защитных функций кожного барьера, поскольку позволяют ограничить неблагоприятное влияние факторов внешней среды на кожу, снизить трансэпидермальную потерю влаги, нормализовать микробиом, а также оказывают сочетанное противовоспалительное и противозудное действие [20]. В данном исследовании был выбран эмомент Липобейз крем («Фармтек», Россия). Эмоленты Липобейз на основе натуральных масел восстанавливают барьер рогового слоя благодаря идентичному липидному составу кожи. Он содержит керамиды, незаменимые жирные кислоты и фосфолипиды, которые встраиваются в липидный эпидермальный слой, восстанавливая его структуру. В качестве гигиены использовалось Липобейз масло для душа и ванны («Фармтек», Россия). Оно обеспечивает максимально бережное очищение кожи с одновременным восстановлением защитного барьера кожи, ее увлажнения посредством эффекта запечатывания воды во время водной процедуры, а также поддерживает баланс микробиома кожи.

Мы решили дополнить увлажняющий эффект эмолента Липобейз действием топического противозудного средства Неотанин крем («ИНТЕЛБИО», Россия), содержащего синтетический танин и полидоканол. Серия средств Неотанин в дерматологической практике хорошо изучена при дерматологических заболеваниях (АтД, экзема, контактный дерматит и др.) [21–25]. При этих заболеваниях на первый план выходят такие симптомы, как мучительный зуд и экскориации впоследствии с присоединением вторичной инфекции. Данные симптомы значительно снижают качество жизни пациентов, поэтому особое значение в терапии таких пациентов на первый план выходит купирование зуда и профилактика вторичного инфицирования. Неотанин крем содержит синтетический танин, он обеспечивает вяжущий эффект посредством образования тонкой коагуляционной пленки за счет слоя химически связанных в сеть протеинов, что приводит к объединению коллоидных тканей верхних слоев кожи. Помимо вяжущего эффекта синтетический танин обладает противовоспалительным и противомикробным действием. Полидоканол способен усиливать вяжущее действие танина, обладает анестезирующим действием на кожу и слизистые, снижает чувствительность и проводимость чувствительных нервов [23, 24].

Препараты, составляющие комбинацию, не противопоказаны при беременности.

Цель исследования – изучить динамику показателей ИЛ-31, ИЛ-33, кортизола и филаггрина в сыворотке крови у женщин с АтД в период беременности на фоне терапии комбинацией эмолента и топического противозудного средства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: открытое проспективное контролируемое исследование.

Были обследованы 76 беременных женщин в период обострения АтД, из них 23 – с легкой степенью тяжести (30,3%), 39 – со средней (51,3%), 14 – с тяжелой (18,4%). Диагноз был установлен с учетом клинических рекомендаций по АтД [26]. Исследования, проводимые у женщин в период беременности с данным диагнозом, были одобрены Локальным этическим комитетом при Пензенском институте усовершенствования врачей – филиале Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования (протокол №13 от 20.11.2020 г.).

Период проведения исследования: 2020–2022 гг.

Место проведения: Пензенский городской родильный дом.

В качестве **критериев включения** были определены:

- период обострения АтД,
- письменное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения включали:

- крайне тяжелое течение АтД,
- наличие психических заболеваний,
- тяжелые и декомпенсированные соматические заболевания,
- отказ от участия в исследовании.

Для лечения обострения АтД у беременных женщин была разработана схема лечения с применением комбинации эмолента Липобейз на основе натуральных масел (натуральные масла: оливковое, авокадо, ши; керамиды, фитостеролы, витамины А и Е, мочевины)¹, топического противозудного средства Неотанин (синтетический танин и полидоканол)² в форме крема. После нанесения эмолента тонким слоем на пораженные участки через 10 мин было необходимо использовать топическое противозудное средство. Кратность применения – 3–4 раза в зависимости от клинических проявлений. В качестве очищения использовалось Липобейз масло для душа и ванны³. Для лечения применялся только предложенный комплекс наружной терапии.

Концентрация ИЛ-31, ИЛ-33, кортизола и филаггрина определялась в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) при первом визите и через 4 нед. терапии комплексного лечения топическим увлажняющим и топическим противозудным средством коммерческими наборами Bender Med Systems, BMS 2014 human IL-31 Elisa, BMS 2014 human IL-33 Elisa, стероид ИФА-кортизол («АлкорБио», Россия), Elisa Kit for Filaggrin (CloudCloneCorp., США).

Для **статистической обработки** был использован пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Результаты исследования представлены в виде медианы Me и квартилей [P25%; P75%]. Для анализа динамики показателей на фоне предложенной терапии применялся тест Wilcoxon. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

¹ Инструкция по применению крема Липобейз для медицинского применения. Режим доступа: <https://pharmtec.ru/lipobeyz-krem-zashitnyj-75-ml/>.

² Инструкция по применению крема Неотанин для медицинского применения. Режим доступа: <https://www.rigla.ru/product/103344>.

³ Инструкция по применению масла для душа и ванны Липобейз для медицинского применения. Режим доступа: <https://lipobase.ru/emolients>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрация ИЛ-31, определяемая в сыворотке крови при постановке диагноза АтД у женщин в период беременности, составила 28,98 [13,70; 47,04] пг/мл. Через 4 нед. применения предложенного лечения показатель ИЛ-31 в сыворотке крови снизился до 2,08 [0,89; 3,56], что является статистически значимым (тест Wilcoxon, $p = 0,001$).

Уровень ИЛ-33 в сыворотке крови до начала терапии был равен 4,63 [3,31; 7,41] пг/мл. Однако на фоне терапии концентрация ИЛ-33 не достигла статистически значимого снижения и составила 3,69 [2,67; 5,49] пг/мл (тест Wilcoxon, $p = 0,124$).

Уровень кортизола в сыворотке крови при первом исследовании был равен 629,80 [403,52; 905,15] пг/мл. После 4 нед. лечения предложенной комбинацией концентрация составила 472,25 значение [356,56; 694,37], что достоверно ниже значений первого визита (тест Wilcoxon, $p = 0,001$).

Уровень филагрина в сыворотке крови до начала терапии был равен 9,72 [8,31; 14,77] нг/мл, после лечения – 5,26 [3,05; 8,25] (тест Wilcoxon, $p = 0,001$).

Для детального изучения динамики показателей в сыворотке крови на фоне лечения было проведено распределение пациенток на группы по степеням тяжести. Уровни ИЛ-31, ИЛ-33 и кортизола в сыворотке крови по степеням тяжести АтД до и после лечения комплексом увлажняющего и противозудного средства местного применения представлены в *таблице*. При рассмотрении исследуемых показателей по степени тяжести все параметры претерпевали изменения на фоне лечения, однако статистически значимые различия были только в уровне ИЛ-31, кортизола и филагрина.

● **Таблица.** Динамика ИЛ-31, ИЛ-33 и кортизола в сыворотке крови на фоне лечения, Ме [P25%; P75%]

● **Table.** Changes in IL-31, IL-33 and cortisol serum levels in the course of the treatment, Ме [P25%; P75%]

Исследуемый параметр		Атопический дерматит		
		Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
ИЛ-31	До лечения	17,18 [8,72; 37,29]	26,76 [16,65; 40,54]	70,6 [56,58; 121,11]
	После лечения	1,43 [0,25; 3,30]	1,95 [1,00; 3,49]	2,79 [1,23; 5,05]
	Уровень p	0,001	0,001	0,001
ИЛ-33	До лечения	4,01 [2,89; 6,50]	4,53 [3,27; 5,59]	7,40 [4,29; 9,04]
	После лечения	3,68 [3,00; 5,11]	3,58 [2,58; 4,59]	5,7 [3,28; 7,05]
	Уровень p	0,301	0,451	0,160
Кортизол	До лечения	783,62 [472,28; 906,93]	587,26 [383,00; 892,55]	711,02 [426,43; 960,11]
	После лечения	489,65 [418,93; 781,24]	405,65 [343,27; 676,40]	420,12 [273,13; 832,63]
	Уровень p	0,003	0,001	0,028

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам исследования, на фоне предложенного лечения отмечается снижение концентрации ИЛ-31 в среднем по группе беременных женщин и степени тяжести АтД, что свидетельствует об эффективности используемой комбинации в отношении подавления экспрессии данного цитокина. Предложенную схему лечения можно рассматривать как альтернативу антигистаминным препаратам, поскольку показано влияние на уровень значимого цитокина, ответственного за зуд. Поскольку иммунная система и кожа патогенетически связаны, то благоприятное влияние наружной терапии на воспалительный процесс в коже косвенно оказывает влияние на выработку цитокина, ответственного за механизмы образования зуда.

Неоднозначными получились результаты концентрации ИЛ-33 при использовании предложенного комплекса лечения, поскольку не отмечено достоверных изменений в показателе до и после лечения. Однако учитывая, что ИЛ-31 и ИЛ-33 взаимосвязаны в механизмах развития зуда [27], то необходимо дальнейшее углубленное изучение путей активации и подавления ИЛ-31 и ИЛ-33.

Концентрация кортизола в сыворотке крови после лечения предложенной комбинацией была снижена. Следовательно, комплекс увлажняющего и противозудного средства местного применения оказывает влияние на гормон, ответственный за стресс. Диагностическую значимость при обострении АтД может нести определение уровня кортизола не только в сыворотке крови, но и в слюне, а также в совокупности с уровнем стресса и тревожными расстройствами. Тем не менее полученная положительная динамика концентрации кортизола по степеням тяжести на фоне применения наружной терапии с использованием комплекса эмоленга и местного противозудного средства позволяет рассматривать данное лечение как один из возможных вариантов купирования обострения АтД при беременности.

Концентрация филагрина в сыворотке крови после лечения предложенной комбинацией снизилась, что, вероятнее всего, связано с восстановлением механизмов распада филагрина на составляющие натурального увлажняющего фактора, а также менее интенсивным процессом накопления мономеров филагрина в кератиноцитах. Следовательно, комбинация эмоленга и топического противозудного средства благоприятно воздействует на дисфункцию кожного барьера и в частности на метаболизм филагрина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный для лечения комплекс эффективен в отношении снижения показателей ИЛ-31, кортизола и филагрина в сыворотке крови. Терапия данной комбинацией не влияет на колебание концентрации ИЛ-33. Результаты исследования позволяют рекомендовать комплекс эмоленгов Липобейз и Неотанин крема в качестве схемы лечения АтД при беременности.



Поступила / Received 16.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2024
Принята в печать / Accepted 19.06.2024

Список литературы / References

- Щегельская ТЮ, Цейтлин ОЯ, Мигачева НБ. Простые и малозатратные способы улучшения результатов лечения atopического дерматита. *Лечащий врач*. 2023;(11):13–20. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.11.002>. Shchegelskaya TYu, Tseytlin OYa, Migacheva NB. Simple and low-cost ways to improve atopic dermatitis treatment outcomes. *Lechaschi Vrach*. 2023;(11):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.11.002>.
- Коваленко ЮА, Круглова ЛС, Шатохина ЕА. Современные представления о механизмах развития и фармакотерапии кожного зуда. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(1):90–96. <https://doi.org/10.17116/klinderma20212001190>. Kovalenko YuA, Kruglova LS, Shatikhina EA. Current views on the mechanisms of development and pharmacotherapy of pruritus. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2021;20(1):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20212001190>.
- Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):500–508.e24. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.020>.
- Варламов ЕЕ, Пампура АН, Сухоруков ВС. Значение цитокинов в патогенезе atopического дерматита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(1):28–33. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33>. Varlamov EE, Pampura AN, Sukhorukov VS. The importance of cytokines for the atopic dermatitis pathogenesis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(1):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33>.
- Saleem MD, Oussedik E, D'Amber V, Feldman SR. Interleukin-31 pathway and its role in atopic dermatitis: a systematic review. *J Dermatol Treat*. 2017;28(7):591–599. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1290205>.
- Di Salvo E, Ventura-Spagnolo E, Casciaro M, Navarra M, Gangemi S. IL-33/IL-31 Axis: A Potential Inflammatory Pathway. *Mediators Inflamm*. 2018;3858032. <https://doi.org/10.1155/2018/3858032>.
- Порошина АС, Шершакова НН, Шиловский ИП, Кадушкин АГ, Таганович АД, Гудима ГО, Хаитов МР. Роль IL-25, IL-33 и TSLP в развитии кортикостероидной резистентности. *Иммунология*. 2023;44(4):500–510. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510>. Poroshina AS, Shershakova NN, Shilovskiy IP, Kadushkin AG, Taganovich AD, Gudima GO, Khaityov MR. Role of IL-25, IL-33 and TSLP in the development of corticosteroid resistance. *Immunologiya*. 2023;44(4):500–510. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510>.
- Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):426–433.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.042>.
- Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2019;96(1):2–7. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.08.006>.
- Senra MS, Wollenberg A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014;170(1 Suppl):38–43. <https://doi.org/10.1111/bjd.13084>.
- Гуцол ЛО, Гузовская ЕВ, Серебренникова СН, Семеновский ИЖ. Стресс (общий адаптационный синдром). *Байкальский медицинский журнал*. 2022;1(1):70–80. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-70-80>. Gutsol LO, Guzovskaya EV, Serebrennikova SN, Seminsky IZh. Stress (general adaptation syndrome) lecture. *Baikal Medical Journal*. 2022;1(1):70–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-70-80>.
- Воронькова НА, Донцова ЕВ, Новикова ЛА, Борзунова ЛН. Atopический дерматит: достижения и проблемы в понимании сущности заболевания и методов его лечения. *Клиническая медицина*. 2020;98(9-10):650–655. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-650-655>. Voronkova NA, Dontsova EV, Novikova LA, Borzunova LN. Atopic dermatitis: advancement and problems in understanding the essence of the disease and its treatment. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(9-10):650–655. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-650-655>.
- Meštrović-Stefekov J, Lugović-Mihic L, Hanžek M, Bešlić I, Japundžić I, Karlović D. Salivary Cortisol Values and Personality Features of Atopic Dermatitis Patients: A Prospective Study. *Dermatitis*. 2022;33(5):341–348. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000834>.
- Кандрашкина ЮА, Орлова ЕА, Костина ЕМ. Изучение роли кортизола в патогенезе atopического дерматита при беременности. *Медицинский совет*. 2024;18(2):28–32. <https://doi.org/10.21518/ms2024-011>. Kandrashkina YuA, Orlova EA, Kostina EM. Studying the role of cortisol in the pathogenesis of atopic dermatitis during pregnancy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(2):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-011>.
- Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):36–43. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.10.008>.
- Irvine AD, McLean WH. Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(6):1200–1202. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700365>.
- Kobiela A, Hovhannisyan L, Jurkowska P, de la Serna JB, Bogucka A, Deptuła M et al. Excess filaggrin in keratinocytes is removed by extracellular vesicles to prevent premature death and this mechanism can be hijacked by *Staphylococcus aureus* in a TLR2-dependent fashion. *J Extracell Vesicles*. 2023;12(6):e12335. <https://doi.org/10.1002/jev2.12335>.
- Rasheed Z, Zedan K, Saif GB, Salama RH, Salem T, Ahmed AA et al. Markers of atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma in pediatric patients: correlation with filaggrin, eosinophil major basic protein and immunoglobulin E. *Clin Mol Allergy*. 2018;16:23. <https://doi.org/10.1186/s12948-018-0102-y>.
- Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(8):835–852. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1940962>.
- Тамразова ОБ, Дубовец НФ, Тамразова АВ, Селезнев СП. Роль эмолиентов в профилактике кожных заболеваний у детей раннего детского возраста. *Медицинский совет*. 2021;1:158–166. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-158-166>. Tamrazova OB, Dubovets NF, Tamrazova AV, Seleznev SP. Role of emollients in the prevention of skin diseases in young children. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;1:158–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-158-166>.
- Тамразова ОБ, Стадникова АС, Рудикова ЕВ. Поражения кожи у детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2021;25(1):16–24. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2021-25-1-16-24>. Tamrazova OB, Stadnikova AS, Rudikova EV. Cutaneous manifestations in children with the new coronavirus infection COVID-19. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(1):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2021-25-1-16-24>.
- Стадникова АС, Тамразова ОБ. Применение неотанина в терапии atopического дерматита у детей грудного возраста. *Дерматология в России*. 2017;(S1):88. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/zwwawz>. Stadnikova AS, Tamrazova OB. Use of neotannin in the treatment of atopic dermatitis in infants. *Dermatology in Russia*. 2017;(S1):88. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/zwwawz>.
- Холодилова НА, Монахов КН. Новое в коррекции кожного зуда у пациентов с зудящими дерматозами. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):469–478. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041469>. Kholodilova NA, Monakhov KN. New in itching correction in patients with itchy dermatosis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(4):469–478. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041469>.
- Заславский ДВ, Туленкова ЕС, Монахов КН, Холодилова НА, Кондратьева ЮС, Тамразова ОБ и др. Экзема: тактика выбора наружной терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(3):56–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-56-66>. Zaslavsky DV, Tulenkova ES, Monakhov KN, Kholodilova NA, Kondratyeva YuS, Tamrazova OB et al. Eczema: tactics of choice external therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(3):56–66. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-56-66>.
- Круглова ЛС, Шатохина ЕА. Ключевая роль эмолиента с активным противозудным компонентом в стратегии улучшения качества жизни пациентов старшей возрастной группы с зудом на фоне ксероза. *Фарматека*. 2022;29(14):62–68. <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2022.14.62-68>. Kruglova LS, Shatikhina EA. The key role of an emollient with an active antipruritic component in the strategy for improving the quality of life of elderly patients with itching due to xerosis. *Pharmateka*. 2022;29(14):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2022.14.62-68>.
- Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хаитов РМ, Ильина НИ, Алексеева ЕА, Амбарчян ЭТ и др. *Atopический дерматит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 81 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2.
- Murdaca G, Greco M, Tonacci A, Negrini S, Borro M, Puppo F, Gangemi S. IL-33/IL-31 Axis in Immune-Mediated and Allergic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5856. <https://doi.org/10.3390/ijms20235856>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Е.А. Орлова

Написание текста – Ю.А. Кандрашкина

Сбор и обработка материала – Ю.А. Кандрашкина,

О.А. Левашова, Е.М. Костина

Статистическая обработка данных – А.Ф. Штах

Редактирование – Е.А. Орлова, Е.М. Костина

Contribution of authors:

Study concept and design – Ekaterina A. Orlova

Text development – Yulia A. Kandrashkina

Collection and processing of material – Yulia A. Kandrashkina,

Olga A. Levashova, Elena M. Kostina

Statistical processing – Aleksandr F. Shtakh

Editing – Ekaterina A. Orlova, Elena M. Kostina

Информация об авторах:

Орлова Екатерина Александровна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8А; lisaorl@yandex.ru

Кандрашкина Юлия Андреевна, аспирант кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8А; старший преподаватель, Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40; novikova10l@mail.ru

Левашова Ольга Анатольевна, к.б.н., доцент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8А; olga.lewashowa@yandex.ru

Костина Елена Михайловна, д.м.н., доцент, профессор кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8А; elmihkostina@yandex.ru

Штах Александр Филиппович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40; alexstach@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Allergology and Immunology with a Course in Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8A, Stasov St., Penza, 440060, Russia; lisaorl@yandex.ru

Yulia A. Kandrashkina, Postgraduate Student, Department of Allergology and Immunology with a Course in Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8A, Stasov St., Penza, 440060, Russia; Senior Lecturer, Penza State University; 40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia; novikova10l@mail.ru

Olga A. Levashova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Laboratory Medicine, Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8A, Stasov St., Penza, 440060, Russia; olga.lewashowa@yandex.ru

Elena M. Kostina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Allergology and Immunology with a Course in Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8A, Stasov St., Penza, 440060, Russia; elmihkostina@yandex.ru

Aleksandr F. Shtakh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Penza State University; 40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia; alexstach@mail.ru